

Epitheloidzellgranulome in Lymphknoten bei Morbus Crohn

Statistische und morphometrische Untersuchungen

von

Bernd Blenn

aus

Gollnow

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann)

Epitheloidzellgranulome in Lymphknoten bei Morbus Crohn

Statistische und morphometrische Untersuchungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Bernd Blenn
aus
Gollnow

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Pauly

Referent: Priv.-Doz. Dr. P. Hermanek

Korreferent: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 31. 10. 1972

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	<u>Seite</u>
Einleitung	1
Überblick über das Schrifttum	3
Untersuchungsgut	8
Methodik	9
Ergebnisse	9
1. Gesamtergebnis, dargestellt anhand des EG-Nachweises im Routineverfahren und Serienschnittverfahren	12
2. Abhängigkeit des EG-Nachweises von der Zahl der untersuchten Lymphknoten	13
3. Häufigkeit der Lymphknoten mit EG-Nachweis unter allen untersuchten Lymphknoten eines jeden Patienten	14
4. Häufigkeit der Schnitte mit EG-Anschnitt in den Schnittserien	15
5. Zahl der EG in den einzelnen positiv befundenen Lymphknoten	16
6. Zur Größe und Gestalt der EG	18
7. EG-Nachweis und makroskopische Größe der EG	19
8. Lokalisation der EG in den Lymphknoten	21
9. Zur topischen Verteilung der EG innerhalb der Lymphknoten	22
10. Vorkommen von Riesenzellen in EG	26
11. Vorkommen isolierter Riesenzellen	26
12. Sonstige Befunde in den untersuchten Lymphknoten	27
Besprechung	29
Zusammenfassung	37
Literaturverzeichnis	39

Einleitung

Gelegentlich geschieht es, daß bei einer Laparatomie, in der Regel unter der Diagnose Appendizitis oder akutes Abdomen, eventuell auch wegen anderer Leiden vorgenommen, sich die klinische Diagnose nicht bestätigt. Stattdessen findet der Operateur dann nur einen vieldeutigen Ileocoecaltumor oder aber auch makroskopische Darmveränderungen, die an einen Morbus Crohn (Enteritis regionalis) denken lassen. Liegt aber ein Morbus Crohn vor, so ergeben sich ganz bestimmte therapeutische, prognostische und differentialdiagnostische Konsequenzen.

Man weiß, daß eine Enteritis regionalis ohne Operation durch frühzeitige konservative, medikamentöse Therapie unter Umständen ausheilen oder zumindest über lange Zeit auf ein erträgliches Maß gebessert werden kann.

Mit einer Resektion der erkrankten Darmsegmente wird man wegen der hohen postoperativen Rezidivrate (nach L e n n a r d - J o n e s (1968) bei 50 %) zunächst sehr zurückhaltend sein, es sei denn es lägen ausgeprägte Stenosen, Destruktionen und Fistelbildungen vor.

Differentialdiagnostisch wichtig ist die Abgrenzung gegenüber anderen Enteritis- bzw. Colitisformen, besonders der Colitis ulcerosa.

Zur Sicherstellung der Diagnose auf histologischer Basis bietet sich in der gegebenen Situation, sofern keine Resektionsindikation besteht, nur die Möglichkeit, entnommene regionäre Lymphknoten auf das Vorkommen von Epitheloidzellgranulomen (Epitheloidriesenzellsystem, sarcoidreaction) hin zu untersuchen.

Nach M o r s o n (1970) stellt das Vorkommen einer Sarcoidreaktion in Darmwand und regionären Lymphknoten das wohl wertvollste diagnostische Kriterium einer Crohn'schen Erkrankung dar.

Selbstverständlich ist das alleinige Vorkommen von Epitheloidzellgranulomen an sich nicht gleichbedeutend mit einem Morbus Crohn, handelt es sich bei ihnen doch um eine polyätiologische Gewebsreaktion. Nach L e n - n e r t (1961) findet sich eine derartige Reaktion außer bei ihrem Prototyp, der Boeck'schen Sarkoidose und den durch Mykobakterien hervorgerufenen Erkrankungen, auch bei diversen Infektionen durch Bakterien, Viren, Parasiten und Pilze. Desgleichen können ähnliche tuberkuloide Granulome durch Fremdkörperreize z. B. Talkum oder Beryllium entstehen. Schließlich finden wir sie gelegentlich auch in Lymphknoten des Abflußgebietes von Carcinomen. Im Zusammenhang mit den makroskopischen Befunden am Darm und dem klinischen Bild jedoch bedeutet ihr Nachweis in unserem Fall eine wesentliche Sicherstellung der Diagnose.

Wir untersuchten daher zunächst das Vorkommen von Epitheloidzellgranulomen in mesenterialen und mesocolischen Lymphknoten bei Morbus Crohn des Dick- und Dünndarms.

Dabei prüften wir, ob die Chance eines Nachweises von Epitheloidzellherden mit der Anfertigung von Serienschnitten und mit zunehmender Zahl der untersuchten Lymphknoten gesteigert werden kann.

Auf Grund dieser quantitativen Feststellungen leiteten wir Regeln ab, wie viele Schnitte und Lymphknoten untersucht werden sollen, um eine hinreichende diagnostische Aussagekraft zu erreichen.

Überblick über das Schrifttum

Bei der Durchsicht der uns verfügbaren Literatur konzentrierten wir uns auf folgende, für unsere Belange wichtigen Gesichtspunkte:

1. Die Bedeutung der Epitheloidzellgranulome (EG) zur Diagnose eines Morbus Crohn.
2. Die Häufigkeit ihres Vorkommens bei Morbus Crohn.
3. Etwaige morphologische Besonderheiten der EG bei Morbus Crohn, sowie eventuelle Beziehung zu anderen morphologischen Veränderungen und Stadien der Erkrankung.

Ad 1

Der Nachweis von EG gilt, wie schon eingangs angedeutet, als verlässlichstes histopathologische Indiz für das Vorliegen einer Crohn'schen Erkrankung. Die Angaben im Schrifttum stimmen hierin weitgehend überein (Williams 1964, Lindner und Marshak 1967, Kent et al. 1970, Morson 1970, Krauspe 1972).

Als unbedingt erforderlich zur definitiven Diagnose einer Enteritis regionalis wird ihr Nachweis angesehen bei Biopsiematerial von Analfisteln und -ulcera und bei Rektumbiopsien (Cornes und Stecher 1961, Gray et al. 1965, Schmidt et al. 1968, Morson 1970).

Von ähnlich diagnostischem Wert ist das Vorkommen von EG in den regionären Lymphknoten, wo ihre Anwesenheit die

einzigste charakteristische, auf eine Crohn'sche Erkrankung hinweisende Veränderung darstellt (L e n n e r t 1961). So verweisen M o t t e t (1971) und G l o o r (1971) auf die Bedeutung des Nachweises von EG auch in solchen Fällen, bei denen sich keine EG in der Darmwand finden. Nach M o t t e t (1971) können in 20 % der Fälle ohne EG-Nachweis in der Darmwand bei intensiver Suche noch solche in den Lymphknoten entdeckt werden. Gleichermäßen erwähnen auch V a l d e s - D a p e n a und V i l a r d e l l (1962) zwei Fälle, bei denen sich Granulome nur in den Lymphknoten fanden.

Diese Angaben stehen allerdings im Gegensatz zu den Ergebnissen der Untersuchungen von L e n n a r d - J o n e s et al. (1968) und denen von H a w k (1968) sowie S c h o f i e l d und F o x (1967), die betonen, daß EG nie in den Lymphknoten gesehen werden, wenn sie nicht auch in der Darmwand vorkommen.

Nur bedingt nötig zur Diagnose hingegen ist der Nachweis von EG in der Darmwand, da hier eine Reihe weiterer typischer makroskopischer und mikroskopischer Veränderungen bestehen. Es seien hier nur erwähnt die typische segmentale Anordnung der Läsionen, die Fistelbildung, das Pflastersteinrelief der Mucosa, die transmurale Entzündung und Fibrose, sowie die tiefen Fissuren und die fokale lymphoide Hyperplasie. Anhand dieser Kriterien kann die Diagnose auch in Abwesenheit von EG gestellt werden (W i l l i a m s 1964, L o c k h a r t - M u m m e r y und M o r s o n 1964, L i n d n e r und M a r s h a k 1967, M a r a t k a 1970, M o r s o n 1970).

Ad 2

Hierzu vermittelt Tabelle 1 einen Überblick.

Tab. 1: Häufigkeit von EG-Nachweis bei Morbus Crohn

Autor	EG ins- gesamt	EG in der Darm- wand	EG in der Rektum- biopsie	EG in Anal- läsionen	EG in Lymph- knoten
van Patter(1954)	-	-	-	-	29 %
Cornes(1961)	-	-	20 %	-	-
Lennert(1961)	-	-	-	-	10-15 %
Valdes-Dapena (1962)	-	60 %	-	-	40 %
Lockhart- Mummary(1964)	-	87 %	84 %	86 %	22 %
Williams(1964)	-	50 %	-	-	20 %
Gray(1965)	60 %	-	-	60 %	-
Schofield(1967)	-	72 %	-	-	7 %
Hawk(1968)	-	50 %	-	-	12 %
Mac Garity(1968)	-	74 %	-	-	47 %
Schmidt(1968)	-	100 %	100 %	91 %	78 %
Jackman(1969)	-	78 %	-	-	-
Andreassen (1970)	70-75%	-	-	-	-
Boggs(1970)	-	-	-	60 %	-
Clark(1970)	82 %	-	-	-	-
Farmer(1970)	-	55 %	-	-	-
Glötzer(1970)	-	68 %	-	-	-
Johansen(1970)	65 %	-	-	-	-
Kent(1970)	-	27-52 %	-	-	-
Morson(1970)	-	50-75 %	-	-	25-37 %
Gloor(1971)	-	70 %	-	-	50 %
Krauspe(1972)	-	60-80 %	-	-	20 %

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, schwanken die Angaben hierzu ganz erheblich. Dies liegt zum einen daran, daß die angegebenen Prozentzahlen gelegentlich nicht auf die Zahl der untersuchten Krankheitsfälle, sondern auf die Zahl der untersuchten Darmpräparate bzw. Biopsien bezogen wurden. So offensichtlich bei L o c k h a r t - M u m m e r y (1964) und G r a y (1965). Zum anderen mögen den Werten unterschiedliche Untersuchungsgenauigkeit und Techniken zugrunde liegen. Hierüber finden sich jedoch nur einige spärliche Hinweise.

So betonen L e n n a r d - J o n e s , L o c k h a r t - M u m m e r y und M o r s o n (1968), daß zur Suche nach eventuell vorhandenen Granulomen alle erreichbaren Lymphknoten entnommen werden sollten. Ähnlich äußern sich M o t t e t (1970) und G l o o r (1971). Weiter weisen H a r r e r et al. (1970) und G l o o r (1971) auf die Notwendigkeit hin, Biopsiematerial in Serienschnitten aufzuarbeiten.

Ad 3

Eingehend beschrieben wurde die morphologische Beschaffenheit der EG in Darmwand wie auch in Lymphknoten von L e n n e r t (1961), W i l l i a m s (1964), H a w k (1967) und M o r s o n (1970). Sie bestehen demnach aus locker oder auch kompakt gefügten, herdförmigen Ansammlungen von Epitheloidzellen, zum Teil mit einigen wenigen, peripher angeordneten mehrkernigen Riesenzellen vom Langhanstyp. Zentrale Nekrose oder Verkäsung werden nicht beobachtet. Gelegentlich können sie jedoch zentral hyalinisiert oder fibrosiert sein, was nach H a w k (1967) als Ausdruck eines involutionären Prozesses zu werten ist.

In etwa 10 % finden sich in den Riesenzellen Schau-
mannkörperchen gleich denen, wie sie bei einer Sarkoido-
se oder Berylliose gesehen werden (W i l l i a m s
(1964)).

Rar sind die Angaben betreff der Lokalisation der EG in
den Lymphknoten. Nach W i l l i a m s (1964) besteht
hier keine besondere Beziehung zur Lymphknotenarchitek-
tur, während M o t t e t (1971) auf eine lokalisatori-
sche Bevorzugung der Keimzentren der Sekundärfollikel
und der Sinus hinweist.

Keinerlei Beziehung besteht nach L o c k h a r t -
M u m m e r y und M o r s o n (1964) zwischen Größe
der Lymphknoten und Vorkommen von EG. Diese sind glei-
chermaßen in vergrößerten wie auch in sehr kleinen
Lymphknoten anzutreffen. Ähnliches berichten auch
C o r n e s und S t e c h e r (1961).

Auf die divergierenden Meinungen hinsichtlich der Kor-
relation im Vorkommen von EG in Lymphknoten und Darm-
wand haben wir schon weiter oben hingewiesen.

Nur spärliche Angaben finden sich auch über die Bezie-
hung des Granulomvorkommens zu den Stadien der Erkran-
kung und anderen morphologischen Veränderungen. M o t -
t e t (1971) ordnet das Auftreten der EG mehr den In-
termediär- und chronischen Stadium einer Crohn'schen Er-
krankung zu, während M a c G a r i t y et al. (1968)
der Ansicht sind, daß die EG schon in sehr frühen Sta-
dien beobachtet werden können. Nach W i l l i a m s
(1964) hingegen besteht keine Beziehung zwischen EG-
Nachweis und Krankheitsdauer.

Zur Beziehung zu anderen histopathologischen Merkmalen
schließlich berichten V a l d e s - D a p e n a und

V i l l a r d e l l (1962) und J o h a n s e n und A x e l s o n (1970) von einer überdurchschnittlich häufigen Koinzidenz von EG und fokaler lymphoider Hyperplasie in der Darmwand. G l o t z e r et al. (1970) fanden EG gehäuft dann, wenn in der Darmwand Fissuren vorhanden sind.

Untersuchungsgut

Unser Untersuchungsgut besteht aus mesenterialen und/oder mesocolischen Lymphknoten von 15 Patienten mit Morbus Crohn.

Bei einem Patienten fußt die Diagnose auf dem makroskopischen Operationsbefund und der histologischen Untersuchung eines mesenterialen Lymphknotens, bei den anderen 14 Patienten auf der histologischen Untersuchung von Darmresektionspräparaten. Dabei wurde die Diagnose nach den Kriterien von M o r s o n (1970) gestellt.

Bei 8 Patienten hatte die Erkrankung Dünn- und Dickdarm, bei 4 Patienten nur den Dünndarm, bei 3 Patienten nur den Dickdarm befallen.

In den routinemäßig hergestellten histologischen Darmwandpräparaten wurden Epitheloidzellgranulome bei 5 von 14 Patienten gefunden.

Methodik

Insgesamt wurden 106 Lymphknoten histologisch näher bearbeitet. Von einem Lymphknoten (Patient ohne Darmresektion) waren schon bei der Routineuntersuchung zahlreiche Schnitte angefertigt worden, von allen anderen lagen für die Routinebefundung nur 1 oder 2 Schnitte vor. Diese Lymphknoten arbeiteten wir dann weiter im Serienschnittverfahren auf. Die Schnittdicke betrug 6 μm , der Schnittabstand 30 μm . Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Streckenmessungen erfolgten mittels Okularmikrometers, Flächenmessungen durch Auszählen von Umrißzeichnungen auf Millimeterpapier. Insgesamt wurden 5 642 Schnitte hergestellt und ausgewertet.

Statistische Prüfung einer Hypothese über die Differenz zwischen Mittelwerten zweier unabhängiger Normalverteilungen bei unbekannter Varianz mit t-Test nach E. W e b e r (1961).

Ergebnisse

Im Mittelpunkt unserer Untersuchungen steht die Frage nach dem Vorkommen von Epitheloidzellgranulomen (EG). Wir verstehen darunter nach L e n n e r t (1961) klein- bis großherdige, nicht verkäsende Epitheloidzellreaktionen mit oder ohne Riesenzellen (Abb. 1, 2, 3 und 4).

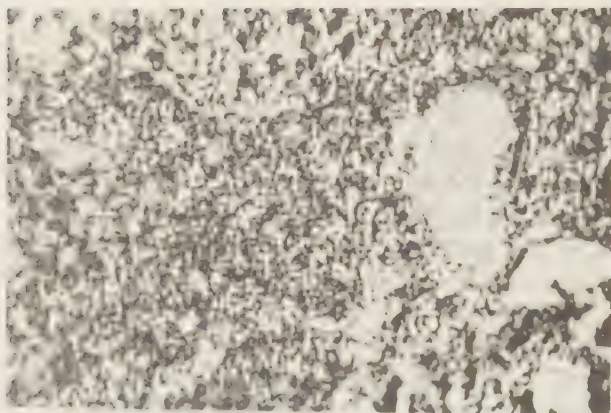


Abb. 1: Epitheloidzellgranulom ohne Riesenzelle.
(Formalin, H.E., 220:1)

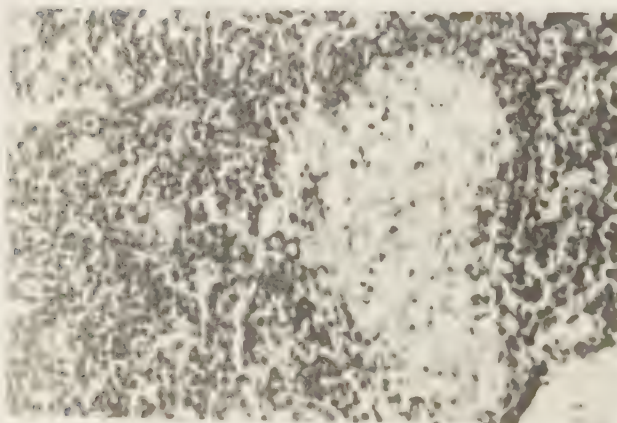


Abb. 2: Gleiches Epitheloidzellgranulom, jedoch
430:1

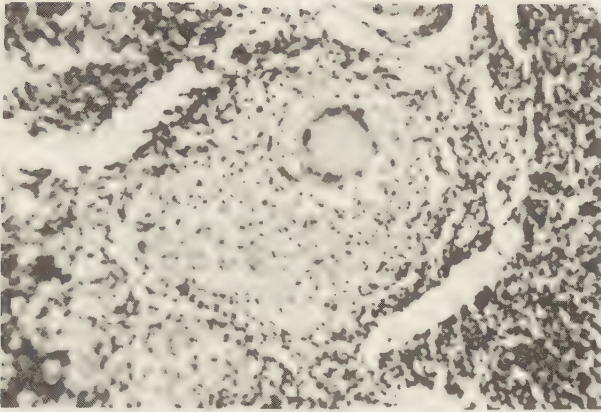


Abb. 3: Epitheloidzellgranulom mit Riesenzelle.
(Formalin, H.E., 220:1)

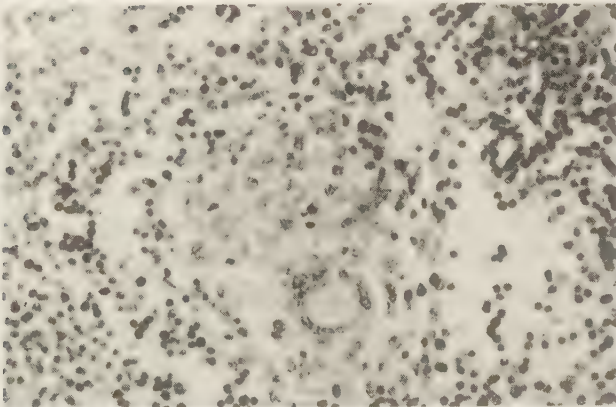


Abb. 4: Epitheloidzellgranulom mit Riesenzelle.
(Formalin, H.E., 430:1)

1. Gesamtergebnis, dargestellt anhand des EG-Nachweises
im Routineverfahren und im Serienschnittverfahren (Tab. 2)

Tab. 2: Nachweis von EG in abdominalen Lymphknoten bei
Morbus Crohn

Zahl der Patienten	Nachweis schon im Routinever- fahren	Nachweis erst im Serien- schnittverfahren	insgesamt nachge- wiesen
15	2 Patienten (13 %)	6 Patienten (40 %)	8 Patienten (53 %)

Tab. 2 zeigt, daß die Häufigkeit des Nachweises von EG in den regionären Lymphknoten bei Morbus Crohn weitgehend abhängig ist von der Zahl der Schnitte pro Lymphknoten. Dies wird deutlich an den unterschiedlichen Ergebnissen bei den Untersuchungen im Routine- und im Serienschnittverfahren. Im Routineverfahren wurden in der Regel von Lymphknoten 1 oder 2 Schnitte hergestellt. Im Serienschnittverfahren waren es je nach Größe des Knotens 20 bis 100 Schnitte.

In unserem Material gelang der Granulomnachweis im Routineverfahren nur bei 2 Patienten, nach Anfertigung von Serienschnitten jedoch noch bei 6 weiteren Patienten. Dies bedeutet eine Steigerung der Nachweisquote von 13 % auf 53 %!

2. Abhängigkeit des EG-Nachweises von der Zahl der untersuchten Lymphknoten (Tab. 3)

Tab. 3: Zahl der untersuchten Lymphknoten und EG-Nachweis

Patient	Zahl der untersuchten Lymphknoten	Nachweis schon im Routineverfahren	Nachweis erst im Serienschnittverfahren
1	1	-	+
2	2	-	+
3	4	-	-
4	5	-	-
5	5	-	-
6	6	-	-
7	6	-	-
8	6	-	+
9	8	-	-
10	8	-	+
11	9	+	-
12	9	-	+
13	12	-	-
14	12	-	+
15	13	+	-

Tab. 3 macht deutlich, daß der Nachweis von EG auch abhängig ist von der Zahl der untersuchten Lymphknoten pro Fall.

Bei 8 Patienten mit 1 bis 6 untersuchten Lymphknoten gelang der Nachweis in den Routineschnitten überhaupt nicht, in den Serienschnitten nur bei 3 Patienten, insgesamt somit in 37,5 %.

Bei 7 Patienten mit 8 bis 13 untersuchten Lymphknoten waren wir erfolgreich hingegen schon im Routineverfahren bei 2 Patienten, erst im Serienschchnittverfahren bei 3 weiteren Patienten, somit insgesamt hier in 71,4 %.

3. Häufigkeit der Lymphknoten mit EG-Nachweis unter allen untersuchten Lymphknoten eines jeden Patienten

Bei 7 von 8 Patienten, bei denen sich EG nachweisen ließen, wurde mehr als ein Lymphknoten untersucht (Tab. 4).

Tab. 4: Häufigkeit von Lymphknoten mit EG

Patienten	Zahl der untersuchten Lymphknoten	Zahl der Lymphknoten mit EG
2	2	2 (100 %)
8	6	1 (16 %)
10	8	2 (25 %)
11	9	2 (22 %)
12	9	3 (33 %)
14	12	5 (42 %)
15	13	7 (54 %)
insgesamt	59	22 (37 %)

Analysieren wir die Angaben in Tab. 4, so fällt auf, daß neben dem schon dargestellten Anstieg der Erfolgsquote mit der Zahl der untersuchten Lymphknoten auch der prozentuale Anteil an positiv befundeten Lymphknoten steigt. So waren es 25 % bei 8 untersuchten Lymphknoten, 33 % bei 9 untersuchten Lymphknoten, 42 % bei 12 untersuchten Lymphknoten, 54 % bei 13 untersuchten Lymphknoten.

4. Häufigkeit der Schnitte mit EG-Anschnitt in den Schnittserien

Epitheloidzellgranulome fanden wir in den Schnittserien von 23 Lymphknoten. Die Schnitte von dem einzelnen Lymphknoten des Patienten 1 können jedoch nur mit Einschränkung berücksichtigt werden, da hier die Schnittdichte nicht festgehalten wurde. Somit verbleiben für die weitere Auswertung, soweit diese Angaben über Schnittzahl und Zahl der positiven Schnitte enthält, noch die Schnittserien von 22 Lymphknoten (Tab. 5).

Tab. 5: Häufigkeit der Schnitt mit EG-Anschnitt

Patient/Lymphknoten		beurteilbare Schnitte	Zahl der Schnitte mit EG-Anschnitt
2	A	24	5 (20,8 %)
	D	56	11 (19,6 %)
8	D	54	2 (3,7 %)
10	A	58	4 (6,9 %)
	H	69	7 (10,1 %)
11	B	49	1 (2,1 %)
	C	24	3 (12,5 %)
12	A	73	1 (1,4 %)
	B	74	1 (1,4 %)
	C	70	6 (9,4 %)
14	D	46	12 (26,0 %)
	E	50	4 (8,0 %)
	F	64	5 (7,8 %)
	L	60	12 (20,0 %)
	M	61	5 (8,2 %)
15	A	79	29 (36,7 %)
	D	48	1 (2,1 %)
	F	64	11 (17,2 %)
	G	54	5 (9,2 %)
	K	80	26 (32,5 %)
	L	36	2 (5,5 %)
	N	68	15 (22,0 %)
Summe: 22 Lymphknoten		1261	168 (13,3 %)

Aus Tab. 5 ist ersichtlich, daß nur ein relativ geringer Teil der Serienschnitte von den endgültig positiv befundenen Lymphknoten, im Durchschnitt 13,3 % der Schnitte, EG-Anschnitte zeigte. Das unterstreicht die lockere Verteilung der EG in den Lymphknoten und erklärt, warum bei Routineuntersuchungen mit nur 1 oder 2 Schnitten pro Lymphknoten EG oft nicht erfaßt werden können.

5. Zahl der EG in den einzelnen positiv befundenen Lymphknoten

Bei Aufarbeitung in Serienschnitten mit einem Intervall von 30 μm kann sich ein EG über 2 oder mehr aufeinanderfolgende Schnitte erstrecken, wenn es nur mindest die Ausdehnung von 42 μm besitzt. Des weiteren können in einem Schnitt mehrere EG nebeneinander erscheinen. Daher ist die Zahl der EG nicht identisch mit der Zahl der Schnitte mit EG-Anschnitt.

Tab. 6 zeigt die Zahl der EG pro Lymphknoten. Dabei wurde der einzelne Lymphknoten des Patienten 1 nicht berücksichtigt (siehe oben).

Tab. 6: Zahl der EG pro Lymphknoten

Patient/Lymphknoten		Zahl der Schnitte mit EG-Anschnitt	Zahl der EG	Zahl der EG-Anschnitte
2	A	5	1	5
	D	11	4	14
8	D	2	2	2
10	A	4	3	4
	H	7	7	8
11	B	1	1	1
	C	3	1	3
12	A	1	1	1
	B	1	1	1
	C	6	3	6
14	D	12	3	12
	E	4	2	4
	F	5	1	5
	L	12	3	13
	M	5	1	5
15	A	29	5	31
	D	1	1	1
	F	11	8	12
	G	5	4	8
	K	26	14	33
	L	2	2	2
	N	15	13	19
Summe: 22 Lymphknoten		168	81	190

Durchschnittlich fanden sich also etwa 4 EG pro positiven Lymphknoten. 168 Schnitten mit EG-Nachweis stehen 190 EG-Anschnitte gegenüber. 149 Schnitte zeigten 1 EG-Anschnitt, 16 Schnitte 2 EG-Anschnitte, in 3 Schnitten waren 3 EG-Anschnitte zu sehen.

6. Zur Größe und Gestalt der EG

Bei jedem EG wurde der in der Schnittfläche jeweils größte Durchmesser ermittelt (Abb. 5).

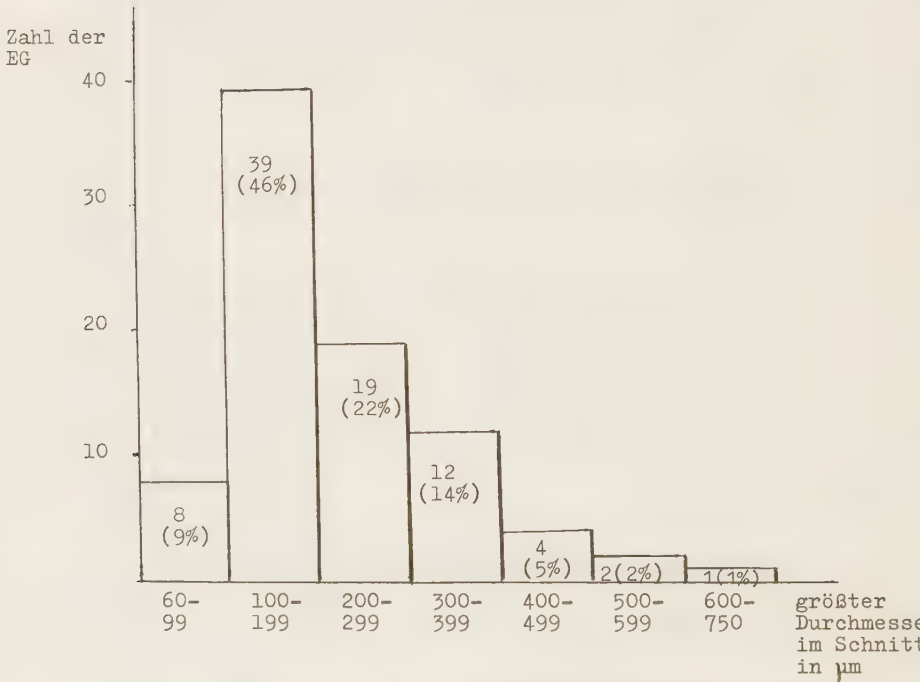


Abb. 5: Verteilung der maximalen Durchmesser der EG im Schnitt.

Das größte EG hatte einen maximalen Durchmesser von 750 μm , das kleinste einen von 60 μm .

Ein deutlicher Gipfel in der Größenverteilung zeichnet sich im Bereich zwischen 100 und 200 μm ab, liegen doch innerhalb dieser Größenordnung 39 von 85 EG, d. h. 46 %! Nur 9 % hingegen liegen in dem Bereich unter 100 μm und 8 % in dem über 400 μm .

Die Ausdehnung der EG in der senkrecht zur Schnittfläche liegenden Ebene ist nur bedingt beurteilbar. Man kann eine Schätzung mit Minimal- und Maximalwerten durchführen, die sich aus der Zahl der das Granulom erfassenden Schnitte und dem gewählten Schnittintervall ergeben.

Vergleicht man bei den einzelnen EG den tatsächlich gemessenen größten Durchmesser in der Ebene der Schnittfläche mit der Größenordnung des dazu senkrechten Durchmessers, so ergibt sich, daß - räumlich gesehen - die EG eine teils mehr oder minder kugelige Gestalt, teils eine ausgeprägt ellipsoide Form aufweisen. Eine solche liegt jedenfalls dann vor, wenn zwischen größtem Durchmesser in der Schnittfläche und maximal möglichem dazu senkrechten Durchmesser eine Relation von mehr als 1,5 : 1 oder weniger als 1 : 1,5 besteht. Diese ellipsoide Form der EG ergab sich bei 50 von 85 EG (59 %).

7. EG-Nachweis und makroskopische Größe der Lymphknoten

Alle untersuchten Lymphknoten waren zuvor im routinemäßigen Laborbetrieb eingebettet und angeschnitten worden. Es war daher nicht mehr möglich, die Größe der Lymphknoten direkt zu messen. Ersatzweise wurde im nachhinein jeweils die Fläche des größten Schnittes eines jeden Lymphknotens ausgemessen, was zumindest einen relativen Größenvergleich zuließ.

Das Ergebnis dieser Messung und seine Beziehung zum EG-Nachweis zeigt Tab. 7.

Tab. 7: Maximale Lymphknotenschnittfläche und EG-Nachweis

Lymphknoten mit EG- Nachweis	Anzahl	größter Lymphknoten (maximale Schnittfläche in mm ²)	kleinster Lymphknoten Schnittfläche	Mittel- wert
	23	137	11	41,0
davon Lymph- knoten mit				
1 EG	8	99	11	33,5
2 EG	3	54	16	33,3
3 EG	4	137	23	57,4
4 EG	3	26	23	24,5
5 EG	1	- 30 -		-
7 EG	1	- 50 -		-
8 EG	1	- 65 -		-
13 EG	1	- 92 -		-
14 EG	1	- 38 -		-
Lymphknoten ohne EG- Nachweis	83	92	7	31,0

Die statistische Überprüfung zeigt, daß der Unterschied im Mittelwert der maximalen Schnittfläche der Lymphknoten mit EG-Nachweis (41,0 mm²) und der ohne EG-Nachweis (31,0 mm²) statistisch signifikant ist (α beidseitig 5 %, einseitig 2,5 %). Oder anders ausgedrückt: Lymphknoten mit EG sind durchschnittlich größer als Lymphknoten ohne EG-Nachweis.

Dieses Resultat ist nicht etwa nur dadurch bedingt, daß bei den größeren Lymphknoten mehr Schnitte angefertigt worden sind. Denn die durchschnittliche Schnittzahl pro Lymphknoten mit bzw. ohne EG-Nachweis unterscheidet sich nicht nennenswert (59,5 bzw. 56,0 Schnitte pro Lymphknoten).

8. Lokalisation der EG in den Lymphknoten

Die Lokalisation innerhalb der einzelnen histologischen Lymphknotenabschnitte zeigt Abb. 6.

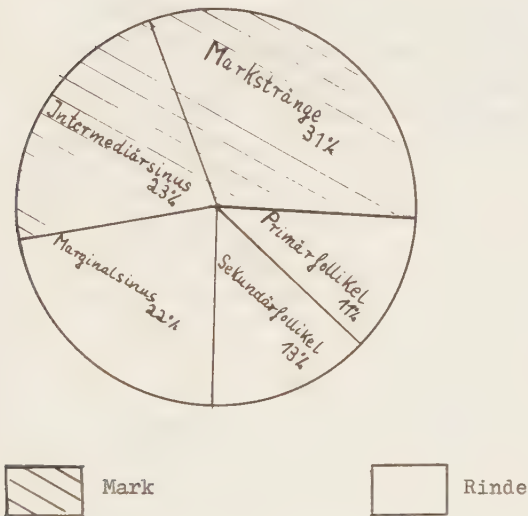


Abb. 6: Lokalisation der EG

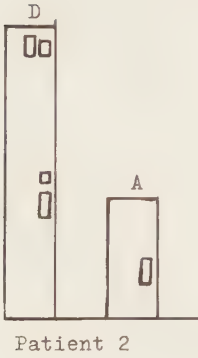
Wie aus Abb. 6 ersichtlich, waren die EG in den untersuchten Lymphknoten vorwiegend in den Marksträngen (31 %) und in den Sinus (45 %) lokalisiert. Dagegen fanden sich nur 24 % in den Follikeln.

9. Zur topischen Verteilung der EG innerhalb der einzelnen Lymphknoten

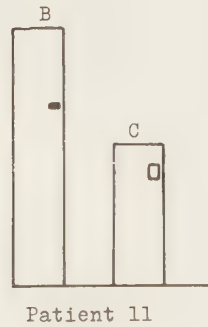
Die topische Verteilung der EG in den Lymphknoten wird in Abb. 7 veranschaulicht. Die positiven Lymphknoten kommen hier als Säulen zur Darstellung, wobei die Höhe der Säulen der jeweiligen Schnitzzahl entspricht. Die Kästchen innerhalb der Säulen stellen die EG dar.

Abb. 7: Topische Verteilung der EG

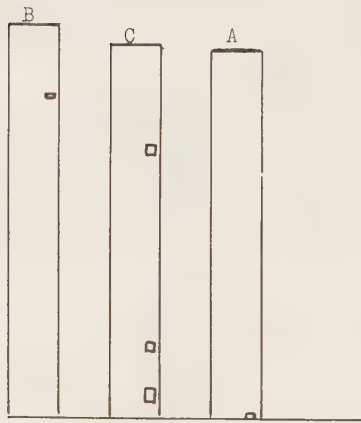
Lymphknoten



Lymphknoten

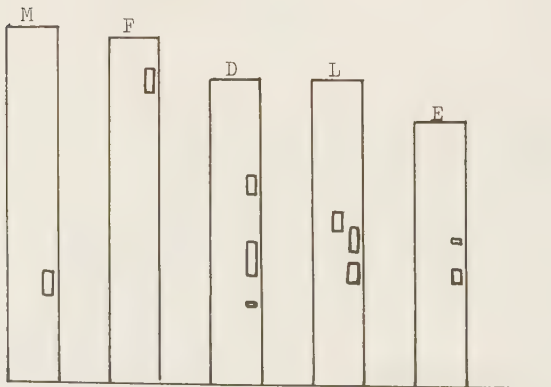


Lymphknoten



Patient 12

Lymphknoten



Patient 14

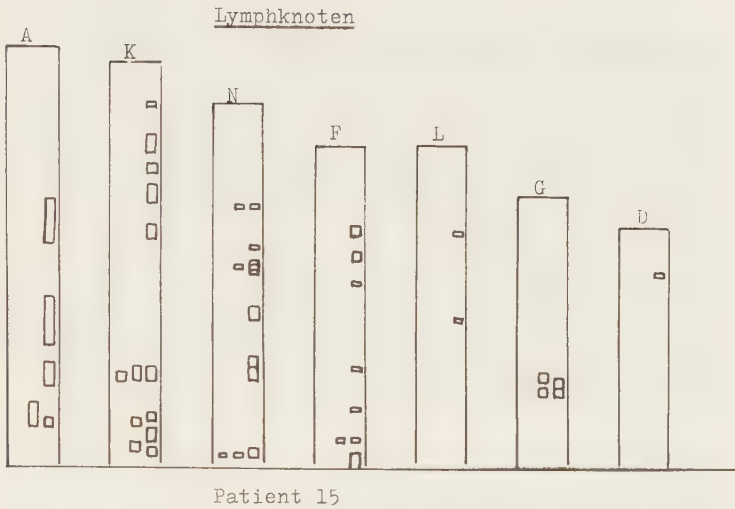


Abb. 7 verdeutlicht, daß in der Regel die EG in den Lymphknoten recht dünn gesät sind.

Lediglich die Patienten 14 und 15 zeigen in einzelnen Lymphknoten eine recht dichte EG-Verteilung. Aber auch hier fällt auf, daß die EG nicht gleichmäßig über die Lymphknoten verteilt sind, sondern daß größere Partien ausgespart sein können.

10. Vorkommen von Riesenzellen in EG

EG fanden wir in den Schnittserien der Lymphknoten von 8 Patienten. Bei 6 dieser Patienten ließen sich gelegentlich in den EG Riesenzellen vom Langhanstyp nachweisen, und zwar stets nur in den Serienschnitten, nie in den Routineschnitten.

Die Zahl der nachgewiesenen EG belief sich auf 85, davon enthielten Riesenzellen 41. Die absolute Zahl der Riesenzellen betrug 48. Eine Beziehung zur Größe der Granulome ließ sich nicht herleiten.

11. Vorkommen isolierter Riesenzellen

In 3 Lymphknoten fanden wir je eine solitäre Riesenzelle vom Fremdkörpertyp ohne eine unmittelbar anschließende Epitheloidzellproliferation (Abb. 8 und 9, Tab. 8).

Tab. 8: Vorkommen solitärer Riesenzellen

Patient/Lymphknoten		EG im gleichen Lymphknoten an anderer Stelle	EG in anderen Lymphknoten des Patienten
12	F	-	+
13	L	-	-
14	M	+	+

12. Sonstige Befunde in den untersuchten Lymphknoten

An sonstigen Auffälligkeiten sahen wir nur zum Teil, nicht aber obligat lymphatische, vorwiegend follikuläre Hyperplasie, sowie Sinuskatarrh und Lymphstauung.

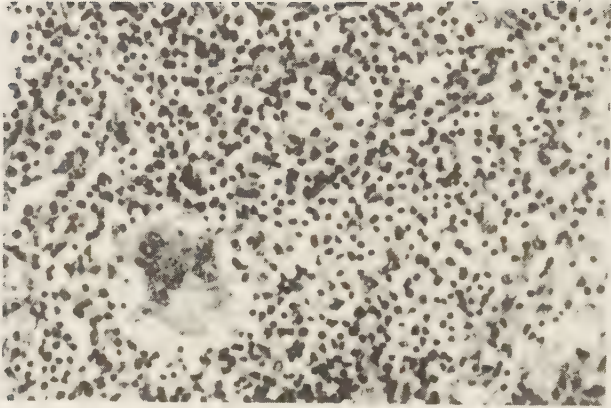


Abb. 8: Isolierte Riesenzelle.
(Formalin, H.E., 430:1)

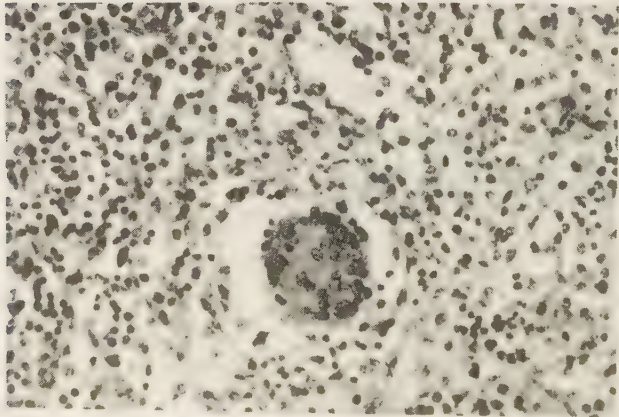


Abb. 9: Isolierte Riesenzelle.
(Formalin, H.E., 430:1)

Besprechung

Die Untersuchung abdominaler Lymphknoten bei Morbus Crohn in Serienschnitten und deren morphometrische und statistische Auswertung erlauben mehrere Aussagen über das Vorkommen und Beschaffenheit der EG in den Lymphknoten:

1. EG kommen, wenn überhaupt, nur in einem Teil der regionären Lymphknoten und auch in diesen oft nur in geringer Zahl vor.
2. Bei Untersuchung von Lymphknoten in Serienschnitten (Schnittdicke 6 μm , Schnittabstand 30 μm) lassen sich durchschnittlich nur in 13,3 % der Schnitte EG nachweisen, was die sehr lockere Verteilung der EG in den Lymphknoten unterstreicht.
3. Pro befallenen Lymphknoten finden sich durchschnittlich 4 EG.
4. EG kommen in größeren Lymphknoten häufiger vor als in kleineren.
5. Der größte Durchmesser der EG liegt am häufigsten (46 %) zwischen 100 und 200 μm , größte Durchmesser unter 100 μm und über 400 μm finden sich jeweils in nur knapp 10 % der Fälle.
6. Etwa 60 % der EG sind bei räumlicher Betrachtung nicht kugelig, sondern ausgeprägt ellipsoid gestaltet.
7. In rund 50 % zeigen die EG auch Riesenzellen vom Langhans-Typ, diese aber sind meist nur bei Serienschnitten nachzuweisen.
8. Innerhalb der Lymphknoten sind die EG recht locker und ungleichmäßig verteilt, oft unter Aussparung größerer Lymphknotenpartien. Lokalisatorisch bevorzugte Strukturen sind die Markstränge und Sinus.

In 3 Lymphknoten fanden wir isolierte Riesenzellen. Eine davon, sie war vom Fremdkörper-Typ, fand sich vollkommen solitär ohne zusätzliche Epitheloidzellproliferationen im selben oder in den übrigen Lymphknoten des Falles.

Eine analoge Beobachtung berichtete L e n n e r t (1961). Wir meinen, daß isolierten Riesenzellen keine diagnostische Bedeutung zukommt, sondern lediglich als unbestimmter Hinweis für das Vorliegen eines Morbus Crohn gewertet werden kann, der zu intensiverer Suche nach EG Anlaß geben soll.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß der EG-Nachweis weitgehend von der angewandten histologischen Untersuchungsmethode abhängig ist. Sowohl die Zahl der Schnitte pro Lymphknoten, als auch die Zahl der pro Patient untersuchten Lymphknoten ist maßgeblich.

So konnten im Routineverfahren (1 bis 2 Schnitte pro Lymphknoten) EG nur bei 2 unserer 15 Patienten (13 %), bei Serienschnitten mit 30 µm Schnittabstand aber bei insgesamt 8 Patienten (53 %) nachgewiesen werden.

Bei 8 Patienten mit 6 oder weniger untersuchten Lymphknoten waren EG im Routineverfahren nicht, im Serienschnittverfahren 3mal nachweisbar. Von 7 Patienten mit mehr als 6 untersuchten Lymphknoten gelang der EG-Nachweis bei 2 Patienten schon in Routineschnitten, bei weiteren 3 Patienten in den Serienschnitten, insgesamt also bei 5 Patienten.

Da eine Bearbeitung von Lymphknoten in Serienschnitten mit 30 µm im Routinebetrieb praktisch nicht realisierbar ist, haben wir uns die Frage vorgelegt, welche histologische Methode einerseits möglichst ökonomisch, andererseits aber auch genügend erfolgversprechend ist. Wir nahmen

dazu basierend auf unseren bisherigen Ergebnissen rechnerisch eine Reduzierung der Zahl der untersuchten Lymphknoten und der Schnittdichte vor.

A) Verringerung der Schnittdichten

Hierzu wurden ausgehend von dem benutzten Schnittintervall von 30 μm durch Aussparung von einem bzw. zwei, drei usw. Schnitten aus der Betrachtung Abstände von 66, 102, 138 μm usw. simuliert bis maximal 282 μm , sonst jeweils bis die erste der theoretisch möglichen Schnittserien ohne Granulomnachweis erschien. Das Ergebnis zeigt Tab. 9.

Tab. 9: Zahl der positiven Patienten bei Reduzierung der Schnittdichte (14 diesbezüglich analysierbare Patienten)

Schnittabstand	30 μm	:	7 Patienten (50 %)
"	66 μm	:	6 Patienten (43 %)
"	102 μm	:	6 Patienten (43 %)
"	138 μm	:	6 Patienten (43 %)
"	174 μm	:	6 Patienten (43 %)
"	210 μm	:	5 Patienten (36 %)
"	246 μm	:	5 Patienten (36 %)
"	282 μm	:	5 Patienten (36 %)

Deutlich zeichnet sich hier ab, daß auch noch bei Aufarbeitung mit wesentlich geringeren Schnittdichten EG hätten nachgewiesen werden können. Zwar wären nicht mehr in allen Lymphknoten die EG erfaßt worden, doch in 6 von 7

Patienten wäre der Nachweis selbst bei einem Intervall von 174 μm noch gelungen. Dies hätte eine Verminderung der bei 30 μm aufgewandten Schnitzzahl um 80 % auf 20 % bedeutet! Dieses Resultat findet seine Bestätigung auch in der Darstellung über die topische Verteilung und in den Ergebnissen aus der Größenmessung der EG. Dort läßt sich ersehen, daß die Epitheloidzellherde im allgemeinen so groß sind, daß sie von mehreren aufeinanderfolgenden Schnitten erfaßt werden.

B) Verringerung der Zahl der untersuchten Lymphknoten

Ausgehend von der Anzahl der tatsächlich untersuchten Lymphknoten errechneten wir zunächst die Zahl der möglichen Kombinationen, die sich bei willkürlicher Auswahl von z. B. nur der Hälfte der ursprünglich untersuchten Lymphknoten ergeben würde. Hieraus ermittelten wir dann den Anteil an Lymphknotenkombinationen, deren Untersuchung einen EG-Nachweis geliefert hätte (Tab. 10).

Sehen wir von den offensichtlichen Zufallstreffern im Fall 1 und 2 ab, hätte sich in allen übrigen unserer positiven Fälle eine hundertprozentige oder nahezu hundertprozentige Chance auch bei der Untersuchung von nur 6 Lymphknoten ergeben.

Erinnern wir uns nun des schon früher hervorgehobenen Umstandes, daß mit der Zahl der untersuchten der prozentuale Anteil der positiven Lymphknoten ansteigt. Man darf also in der Regel bei einer größeren Zahl zur Verfügung stehender Lymphknoten erwarten, daß eventuelle EG in mehreren Lymphknoten anzutreffen sind. Hierbei bietet sich aber nach unseren Erfahrungen aus der theoretischen Reduzierung der Zahl der von uns untersuchten Lymphknoten bereits eine nahezu hundertprozentige Nachweischance bei der Untersuchung von nur 6 der zu Verfügung stehenden Lymphknoten.

Tab. 10: Verringerung der Zahl der untersuchten Lymphknoten (7 diesbezüglich analysierbare Patienten)

Patient	Zahl der unter- suchten Lymphknoten	mögliche Kombina- tionen	Kombination mit EG- Nachweis	Nach- weis- chance
2 mit 2 positiven Lymphknoten	2 1	- -	- -	100 % 100 %
8 mit 1 positivem Lymphknoten	6 3 2	- 20 15	- 10 5	100 % 50 % 33 %
10 mit 2 positiven Lymphknoten	8 6 4 2	- 28 70 28	- 27 55 13	100 % 96 % 79 % 46 %
11 mit 2 positiven Lymphknoten	9 6 4 2	- 84 126 36	- 77 91 15	100 % 92 % 72 % 42 %
12 mit 3 positiven Lymphknoten	9 6 4 2	- 84 126 36	- 83 111 20	100 % 99 % 88 % 56 %
14 mit 5 positiven Lymphknoten	12 6 4 2	- 924 495 66	- 917 460 45	100 % 99 % 93 % 68 %
15 mit 7 positiven Lymphknoten	13 6 4 2	- 1716 715 78	- 1715 700 63	100 % 100 % 98 % 82 %

C) Mögliche Ergebnisse bei Untersuchung nur der größten Lymphknoten

Drittens überprüften wir unsere Ergebnisse noch daraufhin, wie weit wir erfolgreich gewesen wären, hätten wir immer nur den größten bzw. die zwei größten Lymphknoten eines jeden Patienten untersucht (Tab. 11).

Tab. 11: Untersuchung der größten Lymphknoten
(7 diesbezüglich analysierbare Patienten)

	Untersuchung nur des größten Lymphknotens	Untersuchung der 2 größten Lymphknoten
Patient 2	+	+
" 8	-	+
" 10	+	+
" 11	-	-
" 12	-	+
" 14	+	+
" 15	+	+
insgesamt:	4 Patienten positiv	6 Patienten positiv

Überraschenderweise stellt sich heraus, daß wir bereits bei der Auswahl der jeweils zwei größten Lymphknoten eines jeden Falles ein annähernd ebenso gutes Ergebnis wie bei der Untersuchung aller Lymphknoten erzielt hätten. Diese Tatsache ist allerdings weniger überraschend, wenn wir uns das Resultat unserer früheren Untersuchung über Beziehung zwischen Größe der Lymphknoten und EG-Nachweis vergegenwärtigen. Schon dort ließ sich eine Bindung an die Lymphknotengröße erkennen.

Faßt man die unter A bis C dargestellten Vereinfachungen zusammen, präsentiert sich dies wie folgt (Tab. 12):

Tab. 12: Nachweisquote von EG bei verschiedener Untersuchungstechnik (14 diesbezüglich analysierbare Patienten)

Zahl und Art der untersuch- ten Lymphknoten	Schnitt- abstand	EG nach- weisbar	Zahl der Schnitte
sämtliche	30 μ m	7 (50 %)	5642 (100 %)
	174 μ m	6 (43 %)	1128 (20 %)
	282 μ m	5 (36 %)	733 (13 %)
maximal 6 Lymph- knoten, dabei je- weils größte ein- begriffen	30 μ m	6 (43 %)	4646 (82 %)
	174 μ m	6 (43 %)	929 (16 %)
	282 μ m	5 (36 %)	608 (11 %)

ökonomisch und doch chancenreich!

Bei Untersuchung von nur maximal 6 Lymphknoten eines jeden Falles mit einem Schnittabstand von 174 μ m wären von insgesamt 76 Lymphknoten 929 Schnitte anzufertigen, was einer durchschnittlichen Schnittzahl von 12 pro Lymphknoten entspräche. Dies würde eine Verringerung der Gesamtschnittzahl um 84 auf 16 % bedeuten bei einer vergleichsweise nur geringen Minderung der Nachweisquote von 50 auf 43 %.

Zusammenfassend können wir daher folgendes Vorgehen zum histologischen Nachweis von EG in regionären Lymphknoten bei Morbus Crohn empfehlen:

1. Nach unseren Erfahrungen genügt es, etwa 6 Lymphknoten zu untersuchen. Dazu sollten, so sich eine Auswahl bietet, die jeweils größten Lymphknoten entnommen werden.
2. Es dürfte ausreichend sein, die Lymphknoten in Stufenschnitten mit einem Intervall von ungefähr 170 µm aufzuarbeiten, d. h. je nach Dicke des Lymphknotens 10 bis 20 Schnitte anzufertigen. Betont werden muß jedoch, daß dies konsequent über die gesamte Ausdehnung des Lymphknotens hinweg geschehen soll.

Wir selbst stehen mit M o r s o n (1970) auf dem Standpunkt, daß zur histologischen Diagnostik eines Morbus Crohn am Darmresektionspräparat der Nachweis von EG im allgemeinen nicht nötig ist, nämlich dann, wenn eine eindeutige transmurale Entzündung und spaltartige Fissuren feststellbar sind.

Immerhin gibt aber auch M o r s o n (1971) an, daß an Darmresektionspräparaten in etwa 10 % der Fälle eine klare Entscheidung nicht möglich sei, ob es sich um Morbus Crohn oder andere Enteritis- bzw. Colitisformen handelt. Für solche Fälle erscheint uns die Suche nach EG in Lymphknoten und Darmwand in der von uns erarbeiteten Methodik lohnend.

Zum zweiten halten wir diese histologische Methodik für notwendig in der eingangs geschilderten Situation eines sich bei einer Laparatomie einstellenden Verdachtes auf das Vorliegen eines Morbus Crohn ohne gleichzeitiges Be-

stehen einer Resektionsindikation. Dann sollte durch Entnahme möglichst der größten erreichbaren und entfernbaren Lymphknoten der Versuch zur Erhärtung der Diagnose nach den von uns erarbeiteten Empfehlungen unternommen werden.

Zusammenfassung

Auf das Vorkommen von Epitheloidzellgranulomen (EG) hin untersuchten wir im Serienschnittverfahren (Schnittabstand 30 μm) 106 zuvor bereits routinemäßig mit 1 bis 2 Schnitten bearbeitete regionäre Lymphknoten von 15 Patienten mit Morbus Crohn des Dünn- und/oder Dickdarms. Durch dieses Vorgehen konnten wir die Nachweisquote von 13 % (Routineverfahren) auf 53 % steigern.

Die morphometrische und statistische Auswertung unserer Serienschnitte erlaubt weiterhin folgende Aussagen:

1. EG kommen, wenn überhaupt, nur in einem Teil der regionären Lymphknoten vor, und auch in diesen oft nur in geringer Zahl und schütterer, ungleichmäßiger Verteilung.
2. Pro befallenen Lymphknoten finden sich durchschnittlich 4 EG.
3. EG kommen in größeren Lymphknoten häufiger vor als in kleineren.
4. Der größte Durchmesser der EG liegt am häufigsten (46 %) in einem Bereich zwischen 100 und 200 μm .
5. Über die Hälfte der EG haben, räumlich gesehen, eine ausgeprägt ellipsoide Gestalt.

Basierend auf unseren Ergebnissen können wir folgendes, vereinfachtes, auch für den routinemäßigen Laborbetrieb erfolgversprechendes und vertretbares Vorgehen zum Nachweis von EG in regionären Lymphknoten bei Morbus Crohn empfehlen:

1. Es genügt, 6 Lymphknoten zu untersuchen, wobei, so sich eine Auswahl bietet, die größten berücksichtigt werden sollten.
2. Es ist ausreichend, diese Lymphknoten in ihrer gesamten Ausdehnung in Stufenschnitten mit einem Intervall von etwa 170 μm aufzuarbeiten.

Diese Verfahren halten wir dann für angezeigt, wenn am Darmresektionspräparat in den Routineschnitten keine definitive Diagnose möglich ist, oder wenn bei Laparotomien auf Morbus Crohn verdächtige Darmveränderungen gefunden werden, für eine Resektion jedoch keine Indikation besteht, vielmehr zur histologischen Untersuchung nur abdominale Lymphknoten entnommen werden können.

Literatur

ANDREASSEN, M.:

Differential diagnosis of ulcerative colitis.

Bibl. gastroent. 9, 104-105 (1970)

BOGGS, H. W. Jr.:

Anal lesions of granulomatous (Crohn's) disease of the bowel.

South. Med. J. 63, 1265-1267 (1970)

CLARK, R. M.:

Microdiverticula and submucosal epithelial elements in ulcerative and granulomatous diseases of the ileum and colon.

Canad. med. Ass. J. 103, 24-28 (1970)

CORNES, J. S. and STECHER, M.:

Primary Crohn's disease of the colon and rectum.

Gut 2, 189-201 (1961)

FARMER, R. G., HAWK, W. A. and TURNBULL, R. B. Jr.:

The clinical differentiation of transmural (regional) colitis from chronic ulcerative colitis.

Bibl. gastroent. 9, 94-103 (1970)

GLOOR, F.:

Die morphologische Differentialdiagnose der chronischen, unspezifischen ulcerösen Colitis.

Schweiz. med. Wschr. 101, 690-697 (1971)

GLOTZER, D. J., GARDNER, R. C., GOLDMAN, H.,
HINRICHS, H. R., ROSEN, H. and ZETZEL, L.:
Comparative features and course of ulcerative and granulomatous colitis.
New. Eng. J. Med. 282, 582-587 (1970)

GRAY, B. K., LOCKHART-MUMMERY, H. E. and MORSON, B. C.:
Crohn's disease of the anal region.
Gut 6, 515-524 (1965)

HARRER, W. V., GOLDSTEIN, F. and WIRTS, C. W.:
Granulomas in suction biopsies of distal duodenum.
Gastroenterology 59, 862-867 (1970)

HAWK, W. A., TURNBULL, R. B. Jr. and FARMER, R. G.:
Regional enteritis of the colon.
JAMA 201, 738-746 (1967)

HAWK, W. A.:
Pathology of transmural colitis and mucosal colitis.
Advances Surg. 3, 172-188 (1968)

JACKMAN, K. V. and DOUGLAS, E. W.:
Crohn's disease of the large bowel.
Surgery 66, 980-985 (1969)

JOHANSEN, A. A. and AXELSON, C.:
The pathological-anatomical differential diagnosis
between Morbus Crohn and ulcerative colitis.
Acta path. microbiol. scand. 78 A, 36-48 (1970)

KENT, T. H., AMMON, R. K. and DEN BESTEN, L.:
Differentiation of ulcerative colitis and regional
enteritis of colon.
Arch. Path. 89, 20-29 (1970)

KRAUSPE, C.:

Pathologische Morphologie.

In: KRAUSPE, C., MÜLLER-WIELAND, H., STELZNER, F. (Hrsg.);

Colitis ulcerosa und granulomatose.

München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1972

LENNERT, K.:

Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Erster Band, Dritter Teil, Bandteil A. Springer: Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1961

LENNARD-JONES, J. E.:

Crohn's disease: natural history and treatment. Postgrad. med. J. 44, 674-678 (1968)

LENNARD-JONES, J. E., LOCKHART-MUMMERY, H. E. and MORSON, B. C.:

Clinical and pathological differentiation of Crohn's disease and proctocolitis.

Gastroenterology 54, 1162-1170 (1968)

LINDNER, A. E. and MARSHAK, R. H.:

Granulomatous colitis.

Med. Times 95, 693-700 (1967)

LOCKHART-MUMMERY, H. E. and MORSON, B. C.:

Crohn's disease of the large intestine.

Gut 5, 493-508 (1964)

MAC GARTY, W. C., ROSS, J. W., BOBO, E., SCHRODER, J. S. and ACHORD, J. L.:

Granulomatous colitis.

Ann. Surg. 167, 926-941 (1968)

MARATKA, Z. and KUDRMANN, J.:

Questionable and controversial cases of regional enteritis.

Bibl. gastroent. 9, 117-131 (1970)

MORSON, B. C.:

Crohn's disease.

Trans. Med. Soc. Lond. 86, 177-192 (1970)

MORSON, B. C.:

Pathology of Crohn's disease.

Bibl. gastroent. 9, 90-93 (1970)

MORSON, B. C.:

Histopathology of Crohn's disease.

Proc. Skandia int. Symp. Crohn's Disease, Stockholm 1970
(1971)

MOTTET, N. K.:

Histopathologic spectrum of regional enteritis and
ulcerative colitis.

W.B. Saunders Company: Philadelphia, London, Toronto, 1971

SCHMIDT, G. T., LENNARD-JONES, J. E., MORSON, B. C. and
YOUNG, A. C.:

Crohn's disease of the colon and it's distinction from
diverticulitis.

Gut 9, 7-16 (1968)

SCHOFIELD, P. F. and FOX, H.:

The diagnosis of Crohn's disease of the Colon.

Brit. J. Surg. 54, 307-311 (1967)

VALDES-DAPENA, A. and VILARDELL, F.:

Granulomatous lesions in ileocolitis.

Gastroenterologia 97, 191-204 (1962)

WEBER, F.:

Grundriß der biologischen Statistik. 4. Auflage.

Fischer: Jena, 1961

WILLIAMS, W. J.:

Histology of Crohn's syndrome.

Gut 5, 510-516 (1964)

Lebenslauf

Am 11. September 1944 wurde ich, Bernd Blenn, als Sohn des Diplom-Kaufmanns Wolfgang Blenn und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Voigt, in Gollnow/Pommern geboren. Nach unserer Vertreibung verbrachte ich die nächsten Jahre in Bremerhaven, wo ich von 1951 bis 1957 die sechsjährige Grundschule besuchte. 1957 verzogen wir nach Stade, dort besuchte ich die Oberschule und legte im Februar 1964 die Reifeprüfung ab.

Nach einem zwölfmonatigen Grundwehrdienst und einer einsemestrigen Wartezeit begann ich im Wintersemester 1965/66 das Studium der Medizin an der Universität Erlangen-Nürnberg. Hier legte ich am 31. Oktober 1966 das Vorphysikum und am 9. August 1968 das Physikum ab. Am 1. März 1972 bestand ich in Erlangen das medizinische Staatsexamen mit der Note sehr gut.

Seit 1. Juli 1972 bin ich an dem Städtischen Krankenhaus Stade als Medizinalassistent tätig.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990